
Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Clínica Universitária de Medicina I
Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar Lisboa Norte EPE)



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Duo Diagnóstico?
Caso Clínico de Lúpus Eritematoso Sistémico/Crioglobulinémia

Mara Barros Pereira

Orientado por
Dra. Lígia Peixoto

2015/2016

Resumo:

Introdução: O lúpus eritematoso sistémico (LES) consiste numa doença crónica multissistémica de etiologia desconhecida, mais frequente em mulheres no início da idade adulta. O curso clínico é caracterizado por períodos de remissão e activação da doença, podendo esta afectar qualquer órgão. A crioglobulinémia define-se como uma síndrome inflamatória sistémica, mais frequente em mulheres na sexta década de vida, que comporta vasculite de vasos de pequeno e médio calibre, caracterizando-se pela presença de crioglobulinas. *Caso Clínico:* Mulher, 64 anos, caucasiana, inicia queixas de mialgias, poliartralgias, parestesias “em meia” e “em luva”, lesões cutâneas eritematosas na face, região do decote e membros inferiores, fenómeno de Raynaud e xerofthalmia. Laboratorialmente, destacam-se linfopenia, hipocomplementémia e positividade para anticorpos anti-nucleares (ANA), crioglobulinas e factor reumatóide. Assumiu-se o diagnóstico de LES associado com crioglobulinémia e institui-se terapêutica imunossupressora e imunomoduladora, mantendo seguimento regular em consulta de Doenças Auto-Imunes. *Discussão:* Este caso clínico constitui um exemplo do “ponto de cruzamento” entre as entidades LES e crioglobulinémia, sendo raro e de difícil investigação, pois, embora a presença de crioglobulinémia no LES se associe frequentemente com a positividade de anticorpos anti-DNA *double stranded* (anti-DNAs) e de consumo de componentes do sistema do complemento, isto não prediz, por si só, nem activação nem gravidade do lúpus.

Abstract:

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic disease of unknown etiology, most common in women in early adulthood. The clinical course is characterized by periods of remission and activation of the disease, which may affect any organ. Cryoglobulinemia is defined as a systemic inflammatory syndrome, more common in women in the sixth decade of life, which involves vasculitis of small and medium-sized vessels, characterized by the presence of cryoglobulins. *Case Report:* Female, 64 years old, Caucasian, starts with complaints of myalgia, polyarthralgia, paresthesia "in sock" and "glove", erythematous skin lesions on the face, the neck region and lower limb, Raynaud phenomenon and xerophthalmia. In the laboratory tests, the patient presents: lymphopenia, low levels of some components of the complement system and positivity for antinuclear antibodies (ANA), cryoglobulins and rheumatoid factor. The diagnosis of SLE associated with cryoglobulinemia was assumed and the patient started treatment with

immunosuppressive and immunomodulatory drugs, maintaining regular follow-up of Autoimmune Diseases consultation. *Discussion:* This case is an example of "crossing point" between SLE and cryoglobulinemia entities, which is rare and difficult to research because, although the presence of cryoglobulinemia in SLE often associates with positive anti-DNA double stranded (anti-dsDNA) antibodies and, in this case, consumption of complement components, it does not predict alone or activation nor disease severity.

Introdução:

O presente trabalho incide sobre um caso clínico de investigação difícil e que acabou por culminar com um duplo diagnóstico – Lúpus Eritematoso Sistémico associado com Crioglobulinémia.

O LES consiste numa doença crónica multissistémica de etiologia desconhecida, mais frequente em mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 30 anos. O curso clínico é caracterizado por períodos de remissão e activação da doença, podendo esta afectar qualquer órgão, sendo, contudo, mais comum a presença de sintomas constitucionais como fadiga ou astenia, perda ponderal e episódios febris, acompanhados de envolvimento cutâneo-articular e/ou hematológico, habitualmente sem gravidade.

A crioglobulinémia define-se como uma síndrome inflamatória sistémica que comporta vasculite de vasos de pequeno e médio calibre. Esta inflamação cursa com a presença de crioglobulinas - imunocomplexos contendo imunoglobulinas e componentes do complemento que precipitam no soro e no plasma a temperaturas inferiores a 37°C. A crioglobuliémia divide-se em três tipos: o tipo I, responsável por 5 a 25% dos casos, em que há detecção de imunoglobulina G (IgG) ou imunoglobulina M (IgM) monoclonais e associação com doenças linfoproliferativas; os tipos II e III são crioglobulinémias mistas geralmente associadas a estados inflamatórios crónicos. O tipo II, o mais prevalente (40 a 60%), com IgM ou imunoglobulina A (IgA) mono ou policlonais que podem assumir actividade de factor reumatóide, associa-se com infecções virais, como a hepatite C, e com doenças autoimunes. Finalmente, o tipo III, surge em 40% a 50% dos casos, com imunoglobulina policlonal e em associação com doenças autoimunes. Esta síndrome, normalmente, predomina também no sexo feminino, numa proporção masculino:feminino de 1:1,3-1,5, estando os doentes habitualmente na sexta década de vida aquando do diagnóstico. Clinicamente caracteriza-se pela tríade de Meltzer - fraqueza, artralgia e púrpura - presente em 25% a 30% dos casos, estando os restantes possíveis sintomas francamente relacionados com a doença subjacente.

O tratamento incide sobre terapêutica imunossupressora (corticoterapia, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, entre outros) e imunomoduladora (hidroxicloroquina).

Pretende-se, ao longo deste caso clínico, evidenciar alguns dos pontos de encontro e de disparidade entre várias entidades patológicas – particularmente no que toca ao LES e crioglobulinémia -, esclarecendo-se, a título de caso-exemplo, como pode ser levada a cabo, apesar de exaustiva, a marcha diagnóstica e de que forma é possível delinear um

plano terapêutico para este tipo de doentes, numa perspectiva de multidisciplinaridade constante.

Caso Clínico:

M.E.C., do sexo feminino, com 64 anos de idade, de raça caucasiana, casada, doméstica de profissão, natural de Constância e residente em Abrantes.

Nos antecedentes pessoais, destaca-se história prévia de insuficiência venosa dos membros inferiores que motivou safenectomia direita no ano de 2012; além desta última intervenção, acrescenta-se, no que diz respeito à componente cirúrgica, que a doente é apendicectomizada. Relativamente à história ginecológica/obstétrica, teve a menarca aos 11 anos de idade, o seu índice obstétrico é de sete gestações, quatro partos de termo e três abortos por interrupção voluntária da gravidez e a menopausa data dos seus 50 anos de idade. A doente nega hábitos tabágicos, alcoólicos e toxifílicos de qualquer outro tipo, não toma medicação habitual e desconhece sofrer de quaisquer alergias, nomeadamente medicamentosas.

Relativamente aos antecedentes familiares relevantes da doente, o pai faleceu aos 78 anos de idade devido a um tumor cerebral e a mãe faleceu também com 39 anos de idade na sequência de um cancro do colo do útero.

A doente encontrava-se aparentemente bem até Outubro de 2013, altura em que surge um quadro clínico caracterizado por mialgias, poliartralgias das pequenas articulações - punhos, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais -, parestesias "em meia", erupções cutâneas localizadas na face e membros inferiores, fenómeno de Raynaud e xerofthalmia. Perante as queixas, inicia seguimento em consulta de Reumatologia no sistema privado, assumindo-se como hipótese uma patologia auto-imune em investigação, sendo medicada com corticoterapia oral com prednisolona na dose de 30 mg por dia. Por auto-iniciativa, a doente decide abandonar o acompanhamento em Reumatologia, cerca de uma semana após o início da terapêutica.

Passado aproximadamente um ano, em Dezembro de 2014, a doente, por agravamento dos sintomas prévios, inicia acompanhamento no Hospital de Santa Maria, sendo internada electivamente, para estudo do quadro apresentado, no serviço de Medicina I – sector D. Ao exame objectivo à data, apresentava-se vigil, orientada e colaborante, com uma tensão arterial de 121/70 mmHg, frequência cardíaca de 75 bpm, temperatura timpânica de 36,5°C, saturação periférica de oxigénio em ar ambiente correspondente a 99%; orofaringe com hipertrofia amigdalina direita; poliartrite bilateral das articulações dos punhos e metacarpofalângicas; alterações dermatológicas correspondendo a manchas eritematosas discóides pré-auriculares e na região cervical (figura 1), manchas eritematosas anelares com ligeira descamação central na região do decote (figura 2),

pápulas eritematosas dispersas nos membros inferiores, bilateralmente, que não desapareciam com a pressão (figura 3) e alterações compatíveis com lipodermatoesclerose, destacando-se cicatriz de úlcera maleolar interna esquerda prévia (figura 4); alterações do exame neurológico correspondentes a hipoestesia "em meia" (++++) e "em luva", ambas bilateralmente, contudo com força total e segmentar mantidas. Quanto aos exames complementares de diagnóstico pedidos no seguimento das alterações objectiváveis à observação da doente e em termos de avaliação laboratorial, esta apresentava-se com hemoglobina de 13,5 g/dL, leucopenia de $2580 \times 10^6/L$ à custa de linfopenia de $903 \times 10^6/L$, plaquetas de $280 \times 10^9/L$, tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) de 29,8/31 segundos e tempo de protrombina de 12/11,6 segundos, ureia de 41 mg/dL, creatinina de 0,76 mg/dL, ionograma sem alterações, aspartato transaminase (AST) de 22 U/L, alanina transaminase (ALT) de 23 U/L, fosfatase alcalina de 79 U/L e bilirrubina total de 0,75 mg/dL, proteína C reactiva (PCR) de 0,5 mg/dL e velocidade de sedimentação (VS) de 30 mm/hora. O electrocardiograma efectuado demonstrava ritmo sinusal, uma frequência cardíaca de 94 bpm e não evidenciava alterações. A telerradiografia de tórax pósterio-anterior mostrou-se também com um índice cardio-torácico inferior a 0,5 e sem alterações pleuro-parenquimatosas (figura 6). Assim sendo e resumindo o quadro apurado até ao momento, tem-se uma doente do sexo feminino, de 64 anos de idade, sem antecedentes médicos relevantes, que, em Outubro de 2013, iniciou quadro clínico caracterizado por mialgias, poliartralgias, parestesias "em meia", alterações cutâneas, fenómeno de Raynaud e xeroftalmia e, um ano após abandono do acompanhamento médico, regressa com poliartrite dos punhos e articulações metacarpofalângicas, hipertrofia amigdalina direita e hipoestesia "em meia e luva", associadas a uma leucopenia à custa de linfopenia na investigação laboratorial.

Tendo em conta que a doente em causa se trata de uma mulher com mais de 60 anos de idade e história familiar positiva para doença neoplásica, deve levantar-se grau de suspeição considerável para um diagnóstico de uma neoplasia - neste contexto, as manifestações de lúpus eritematoso sistémico surgiriam como sendo paraneoplásicas. Surge ainda e paralelamente a hipótese de tratar-se de um Síndrome de Sjögren secundário ao LES, sabendo que 4% dos casos desta síndrome associam-se a doença linfoproliferativa. Não pode excluir-se igualmente o diagnóstico hipotético de vasculite (púrpura palpável ao exame objectivo dos membros inferiores), nomeadamente uma provável crioglobulinémia, sendo que aqui, na de tipo I temos uma associação conhecida com doença linfoproliferativa e na de tipos II e III com doença auto-imune. Ressalta ainda

o diagnóstico eventual de hepatite C, sendo estes sintomas e sinais apresentados compatíveis com os extra-hepáticos característicos desse tipo de hepatite. Resta a sarcoidose como diagnóstico de exclusão, apesar de não existirem sintomas respiratórios descritos e saber-se que o envolvimento pulmonar é a manifestação mais comum da doença.

Perante as hipóteses diagnósticas colocadas e acima enumeradas, avançou-se com uma avaliação complementar, sendo que, em termos laboratoriais, a doente apresentou ANA positivos (1/320) e anti-*Sjögren's-syndrome-related antigen A* (anti-SSA/Ro) (4741,9); consumo marcado do complemento com fracção C4 (C4) de 9 mg/dL (valores de referência: 10 - 40), CH50 (medida do complemento total) de 4,0 U/mL (valores de referência: 31,6 - 57,6); RA (artrite reumatóide) teste de 4600 UI/mL (valores de referência: <16), crioglobulinas IgG positivas com policlonalidade e também IgM positivas com monoclonalidade, β 2 microglobulina de 10,75 mg/L (valores de referência: 1,0 - 2,4) e uma electroforese de proteínas compatível com hipergamaglobulinémia de base alargada (0,1 g/dL); os anticorpos anti-DNAs, anti-Smith (anti-Sm), o restante perfil ANA, o anticoagulante lúpico, a anticardiolipina, os anti-beta 2-glicoproteína 1 (anticorpos anti- β 2-GP1), os *cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies* (c-ANCA) e *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (p-ANCA), os anticorpos *anti-cyclic citrullinated peptides* (anti-CCP) e as serologias para vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), vírus da imunodeficiência humana (VIH), *human T lymphotropic virus 1* (HTLV 1), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (VEB), vírus herpes simples 1 e 2 (VHS 1 e 2), parvovírus, adenovírus, micoplasma e *venereal disease research laboratory* (VDRL) - foram todos eles negativos e o exame sumário de urina e função tiroideia revelaram-se normais. No estudo electromiográfico dos membros inferiores, verificou-se a presença de polineuropatia sensitivo-motora axonal moderada. As biópsias cutâneas efectuadas no tronco demonstraram achados compatíveis com o diagnóstico de lúpus cutâneo subagudo e as das lesões dos membros inferiores apontaram para vasculite leucocitoclástica. O resultado do teste de Schirmer – 10 mm nos olhos direito e esquerdo: Síndrome *sicca* inicial - foi compatível com uma queratite punctata no terço médio binocular. A biópsia das glândulas salivares minor não demonstrou sinais de sialoadenite linfocítica. Na tomografia computadorizada cervico-toraco-abdomino-pélvica efectuada a 14 de Janeiro de 2015 (figura 7) descreveu-se uma pequena área hipodensa, centrada à amígdala palatina direita (9x5 mm) e um gânglio proeminente jugulodigástrico (1,7x1 cm), sem outras alterações no restante exame.

Assim sendo, após a avaliação complementar exaustiva efectuada, os problemas da doente correspondem a lúpus eritematoso sistémico com evidência de lúpus cutâneo subagudo e lúpus discóide, poliartrite das pequenas articulações, vasculite leucocitoclástica dos membros inferiores, hipertrofia amigdalina e polineuropatia sensitivo-motora, associados às seguintes alterações laboratoriais relevantes: linfopenia de $903 \times 10^9/L$, ANA 1/320, SSA 4741,9, C4 9 mg/dL, CH50 4,0 U/mL, RA teste 4600 UI/mL, crioglobulinas positivas IgG (policlonal) e IgM (monoclonal) e β_2 microglobulina 10,75 mg/L. Assume-se, assim, como possibilidade diagnóstica a crioglobulinémia de tipo II secundária a LES, não se conseguindo ainda descartar o LES como manifestação paraneoplásica. Neste ponto, já se excluíram as restantes hipóteses previamente colocadas; assume-se, contudo, que a doente apresenta critérios de Síndrome de Sjögren secundário a LES: xerostomia, xeroftalmia, teste de Schirmer positivo para Síndrome *sicca* inicial; mas a ausência de sialoadenite linfocítica na biópsia das glândulas salivares e a não-positividade para quatro dos seis anticorpos típicos da síndrome afastam esta hipótese.

Optou-se então, neste ponto, por nova avaliação complementar na tentativa de esclarecer a tríade de hipóteses diagnósticas agora estabelecida. Laboratorialmente, obtiveram-se resultados de: um perfil IgM (K+L) na imunofixação no soro, aumento sérico de cadeias leves livres K para 64,0 (valores de referência: 3,3 - 19,4) e L para 11,5 (valores de referência: 5,7 - 26,3); a imunofixação na urina não demonstrou alterações. Estes achados enquadram-se no contexto de crioglobulinémia. No mielograma e biópsia óssea efectuados, não se encontraram achados patológicos relevantes, apresentando-se os plasmócitos numa proporção de 3%. Tendo por base as alterações ao exame objectivo e imagiológicas previamente descritas, procedeu-se a biópsia excisional da amígdala direita, sendo que o resultado da avaliação por parte da anatomia patológica mencionou a presença de um quisto de inclusão amigdalino com 0,6 mm de maior diâmetro, sinais de inflamação aguda supurativa focal nas criptas amigdalinas, identificando-se colónias de *Actinomyces*, não se reconhecendo infiltração por doença linfoproliferativa.

Com esta investigação, afasta-se a hipótese de doença linfoproliferativa e restam os diagnósticos de lúpus eritematoso sistémico associado a crioglobulinémia de tipo II. Na hipótese do lúpus eritematoso sistémico, enquadram-se as seguintes alterações apresentadas pela doente: lúpus cutâneo subagudo, lúpus discóide, fenómeno de Raynaud, poliartrite, polineuropatia, linfopenia, positividade para ANA e diminuição de C4 e CH50. Para corroborar a associação com crioglobulinémia de tipo II concorrem:

sintomas compatíveis com a tríade de Meltzer - vasculite, mialgias e artrite -, a polineuropatia, a presença de alterações laboratoriais sugestivas nas crioglobulinas, um factor reumatóide positivo e, também aqui, a diminuição de C4 e CH50. (Figura 8).

Elaborou-se, assim, um plano que incluiu: terapêutica imunossupressora com metilprednisolona na dose de 1 g durante três dias seguida de prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia durante quatro semanas; terapêutica imunomoduladora com hidroxicloroquina na dose de 400 mg/dia; suplementação com cálcio e vitamina D para profilaxia da osteoporose; nifedipina AP (libertação prolongada) na dose de 20 mg para controlar o fenómeno de Raynaud; e, após discussão com a equipa de Infecçiology, antibioterapia com amoxicilina na dose de 1 g de 8 em 8 horas durante três meses, com intuito terapêutico no contexto da detecção da colónia de *Actinomyces* na biópsia excisional amigdalina (apesar de não ser claro se se trata de uma colonização ou infecção), numa doente em que se instituiu terapêutica imunossupressora com pulsos de metilprednisolona. A doente manterá seguimento em Consulta Externa de Doenças Auto-Imunes e, caso não se verifique melhoria do quadro (polineuropatia sensitivo-motora) após quatro semanas de terapêutica imunossupressora com prednisolona, tem indicação para iniciar pulsos de ciclofosfamida 750 mg/m² de duas em duas semanas durante um período de três meses ou, alternativamente, rituximab na dose de 1 g de quinze em quinze dias (reavaliando-se a doente ao fim de seis meses, havendo possibilidade de repetir o esquema referido, se necessário).

Discussão:

Perante o caso clínico apresentado acima, impõe-se fazer uma breve revisão teórica acerca de duas entidades patológicas - Lúpus e Crioglobulinémia.

O LES é definido como uma doença crónica multissistémica de etiologia desconhecida, mais frequente em mulheres entre os 20 e os 30 anos de idade. Todavia, após a menopausa é obrigatório excluir LES como manifestação paraneoplásica antes de assumir a doença como sendo de etiologia primária. Pode afectar qualquer órgão, tendo, contudo, como padrão mais comum a presença de sintomas constitucionais como fadiga ou astenia, perda ponderal e episódios febris, muitas vezes acompanhados de envolvimento cutâneo-articular e/ou hematológico sem gravidade. O curso clínico é variável, sendo caracterizado por períodos de remissão e activação da doença.

Os critérios de classificação do LES surgiram pela primeira vez em 1982 pelo American College of Rheumatology (ARC) e foram revistos (embora não validados) em 1997. Incluem manifestações cutâneo-mucosas - eritema malar, lesão discóide, úlceras orais -, articulares - artrite -, poliserosite, envolvimento renal, compromisso neurológico, alterações hematológicas e imunológicas - presença de anticorpos antinucleares - e fotossensibilidade. Apresentam sensibilidade e especificidade de 83% e 96%, respectivamente.

Em Agosto de 2012, é proposta outra classificação com novos critérios de LES do grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) com maior sensibilidade (97%), mas menor especificidade (84%) comparativamente aos anteriormente definidos. Determinou-se então que, para admitir o diagnóstico de LES, o doente terá de satisfazer quatro ou mais dos critérios definidos, tendo obrigatoriamente de um deles ser critério "clínico" e outro "imunológico". Assim sendo, os critérios clínicos incluem a presença de: lúpus cutâneo agudo ou subagudo, lúpus cutâneo crónico, úlceras orais ou nasais, alopecia não-cicatrizante, artrite, serosite, comprometimento renal, envolvimento neurológico (mais frequentemente com polineuropatia sensorial e/ou motora simétrica aguda ou subaguda, mas podendo também apresentar-se sob a forma de mononeuropatia múltipla e mais raramente radiculopatia motora simulando a Síndrome de Guillan-Barré), anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia. Por sua vez, os critérios imunológicos dizem respeito a positividade para ANA, anti-DNAs, anti-Sm, anticorpo antifosfolípido; níveis baixos de complemento (fracções C3 e C4, CH50) e teste de Coombs directo positivo.

Apesar da evolução nos sistemas de classificação ao longo dos anos, o facto é que a análise comparativa dos mesmos não demonstrou diferenças estatisticamente significativas.

A crioglobulinémia consiste numa síndrome inflamatória sistémica, correspondendo a uma vasculite de vasos de pequeno e médio calibre. A doença é habitualmente predominante no sexo feminino, numa proporção masculino:feminino de 1:1,3-1,5, sendo a idade média ao diagnóstico englobada na sexta década de vida. Esta inflamação cursa com a presença de crioglobulinas que, no fundo, não são mais do que imunocomplexos contendo imunoglobulinas e componentes do complemento que precipitam no soro e no plasma a temperaturas inferiores a 37°C.

Actualmente e segundo a classificação de Brouet, a crioglobulinémia divide-se em três tipos. O tipo I, com uma frequência de aparecimento que vai de 5% a 25%, monoclonalidade das imunoglobulinas detectadas (podendo estas ser de tipo IgG ou IgM) e associação com doenças linfoproliferativas, como o mieloma múltiplo ou a macroglobulinémia de Waldenstrom. Os tipos II e III são crioglobulinémias mistas geralmente associadas a estados inflamatórios crónicos. No tipo II encontramos uma frequência de 40% a 60%, o mais prevalente, em que o padrão de crioglobulinas pode corresponder a imunoglobulina policlonal ou imunoglobulina monoclonal, seja ela de tipo IgM ou IgA, com a particularidade de assumir actividade de factor reumatóide; as patologias associadas compreendem infecções virais, como a hepatite C, e doenças autoimunes. Finalmente, no tipo III, que surge em 40% a 50% dos casos, encontramos imunoglobulina policlonal, sem componente monoclonal e em associação com doenças autoimunes. Atente-se que as percentagens referentes à proporção de doentes com cada um dos tipos de crioglobulinémia varia consideravelmente entre várias séries de doentes consideradas.

A clínica das crioglobulinémias caracteriza-se pela presença da tríade de Meltzer - fraqueza, artralgia e púrpura. No entanto, muitos doentes são assintomáticos, principalmente aqueles com crioglobulinémia de tipo I, que podem eventualmente apresentar sintomas de hiperviscosidade. Para além da tríade mencionada, presente em 25% a 30% dos casos, a clínica está francamente relacionada com a doença subjacente. Nas crioglobulinémias mistas, predominam sintomas constitucionais e inespecíficos como fadiga, artralgia e mialgias e podem surgir uma púrpura palpável relacionada com vasculite cutânea e ainda alterações sensoriais e motoras por neuropatia periférica que acontece em percentagens que podem ser elevadas (chegando a afectar dois terços dos

doentes) com electromiograma sugestivo e sintomas de fraqueza, parestesias e dor. A neuropatia periférica na crioglobulinémia pode ser do tipo mononeurite múltipla (a mais específica) - pé pendente -, polineuropatia distal (normalmente simétrica, mas há descrição de casos com assimetria, como o da doente descrito anteriormente) ou radiculopatia/plexopatia. Esta componente integrante da crioglobulinémia mista permanece, todavia, com patogénese desconhecida, sabendo-se que a lesão axonal depende da gravidade da doença subjacente; actualmente pensa-se que a deposição de imunocomplexos na parede dos vasos e/ou a actuação da imunidade celular com activação de mediadores inflamatórios e lesão das células endoteliais possam ser os principais mecanismos de lesão vasculítica do nervo, através da montagem de respostas inflamatórias - activação de citocinas pró-inflamatórias e libertação de radicais livres - que causam lesão tecidual e oclusão subsequente dos vasos sanguíneos que constituem os *vasa vasorum*, com consequente isquémia e necrose. O tratamento desta neuropatia periférica, tendo por base a experiência clínica, com publicação de casos clínicos, sem estudos aleatorizados disponíveis, passa pela imunossupressão instituída de acordo com a doença subjacente, habitualmente recorrendo-se a prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia (num máximo de 80 mg por dia) durante quatro semanas (um alargamento do período de corticoterapia em altas doses aumenta o risco de aparecimento de efeitos secundários como fraqueza e mialgias, dificultando a detecção de presença ou ausência de melhoria dos sintomas); caso se verifique disfunção motora subsequente ou uma resposta apenas parcial, progride-se na terapêutica para ciclofosfamida num período de três a seis meses, seguida de manutenção com azatioprina na dose de 1,5 a 3 mg/kg/dia (até um máximo de 200 mg por dia) ou metotrexato na dose de 15 a 25 mg por semana; infelizmente, até 50% dos doentes necessita de corticoterapia associada a ciclofosfamida para controlo sintomático. Como analgesia, podem utilizar-se fármacos anticonvulsivantes como a gabapentina, a pregabalina ou a carbamazepina ou um anti-depressivo tricíclico como a amitriptilina. A doente do caso clínico estudado, por ausência de clínica de envolvimento motor ou de queixas álgicas intensas, não tinha iniciado, até à data, ciclofosfamida nem analgesia.

Importa agora tentar particularizar os critérios de classificação actuais das crioglobulinémias que foram recentemente (2014) validados. Estes englobam: uma primeira parte correspondente a um questionário a ser efectuado ao doente, tendo este de responder afirmativamente a pelo menos duas das seguintes perguntas: Recorda-se de algum episódio de aparecimento de manchas pequenas na pele, especialmente

envolvendo os membros inferiores? Alguma vez encontrou manchas nas extremidades inferiores que deixam uma coloração acastanhada na pele após desaparecerem? Algum médico alguma vez lhe diagnosticou uma hepatite viral?; segue-se uma segunda parte correspondente a critérios clínicos, tendo o doente de apresentar ou ter apresentado no passado, pelo menos três dos seguintes: sintomas constitucionais - fadiga, aumento da temperatura corporal ($37-37,9^{\circ}\text{C}$ por pelo menos dez dias, sem causa imediata atribuível), febre (temperatura superior a 38°C , de causa desconhecida) e fibromialgia -, envolvimento articular - artralguas e artrite -, alterações vasculares - púrpura, úlceras na pele, vasculite necrotizante, síndrome de hiperviscosidade e fenómeno de Raynaud - e comprometimento neurológico - neuropatia periférica, afecção de pares cranianos ou envolvimento vasculítico do sistema nervoso central; finalmente, o doente tem ainda de apresentar, no presente, pelo menos duas das três seguintes alterações laboratoriais: diminuição dos níveis de C4 sérico, factor reumatóide positivo no soro ou componente M sérico positivo (figura 9).

Retirando agora algumas conclusões particulares acerca da crioglobulinémia no contexto do LES, verifica-se que a presença de vasculite cutânea, a positividade para factor reumatóide, a hipocomplementémia e a infecção por VHC surgiram associados com crioglobulinas em doentes com LES; conclui-se ainda que, embora a presença de crioglobulinémia no LES se associe frequentemente com a positividade de anticorpos anti-DNAs e consumo de C4 e CH50, isto não prediz, por si só, nem activação nem gravidade da doença.

O caso clínico da doente em causa constitui um exemplo de um “ponto de cruzamento” entre ambas as entidades – LES e crioglobulinémia -, servindo de guia para como proceder na marcha de investigação e elaboração de plano terapêutico noutros doentes que apresentem um fenótipo enquadrável em qualquer uma ou em ambas as doenças aqui diagnosticadas.

Agradecimentos:

No que concerne a agradecimentos, restringem-se, sem dúvida, a uma só pessoa – a Dra. Lígia Peixoto. Sem o seu excepcional e incondicional apoio, nunca teria conseguido concretizar este trabalho. Por isso, dou-lhe o meu maior e mais sincero obrigado, por tudo.

Bibliografia:

- ✚ Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1050.
- ✚ Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F., Klein M., Seligmann M. (1974) Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *The American Journal of Medicine*, 57 (5), pp. 775-788.
- ✚ Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47.
- ✚ De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1183-90.
- ✚ Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13:1315.
- ✚ Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366-373.
- ✚ Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1785.
- ✚ Hochberg, M. C. (1997), Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40: 1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- ✚ Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G. M., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., Ozen, S., Pusey, C. D., Rasmussen, N., Rees, A. J., Scott, D. G. I., Specks, U., Stone, J. H., Takahashi, K. and Watts, R. A. (2013), 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 65: 1–11. doi: 10.1002/art.37715
- ✚ Karimifar M, Pourajam S, Tahmasebi A, Mottaghi P. Serum cryoglobulins and disease activity in systematic lupus erythematosus. *Journal of Research in*

Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2013;18(3):234-238.

- ✚ Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2507.
- ✚ Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Bruce, I. N., Isenberg, D., Wallace, D. J., Nived, O., Sturfelt, G., Ramsey-Goldman, R., Bae, S.-C., Hanly, J. G., Sánchez-Guerrero, J., Clarke, A., Aranow, C., Manzi, S., Urowitz, M., Gladman, D., Kalunian, K., Costner, M., Werth, V. P., Zoma, A., Bernatsky, S., Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A., Jacobsen, S., Buyon, J. P., Maddison, P., Dooley, M. A., van Vollenhoven, R. F., Ginzler, E., Stoll, T., Peschken, C., Jorizzo, J. L., Callen, J. P., Lim, S. S., Fessler, B. J., Inanc, M., Kamen, D. L., Rahman, A., Steinsson, K., Franks, A. G., Sigler, L., Hameed, S., Fang, H., Pham, N., Brey, R., Weisman, M. H., McGwin, G. and Magder, L. S. (2012), Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64: 2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
- ✚ Quartuccio L., Isola M., Corazza L., Ramos-Casals M., Retamozo S., Ragab G.M. Validation of the AASLD-classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(12):2209–2213.
- ✚ Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:347.
- ✚ van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:958.
- ✚ Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21:119.
- ✚ Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009; 145:249.
- ✚ Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:3.

- ✚ Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:110.
- ✚ Michael AB, Lawes M, Kamalarajan M, et al. Cryoglobulinaemia as an acute presentation of Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2004; 124:565.

Quadros e figuras (com legendas):



Figura 1 – Manchas eritematosas discoides pré-auriculares e na região cervical.



Figura 2 – Manchas eritematosas anelares com ligeira descamação central na região do decote, compatíveis com diagnóstico de lúpus cutâneo subagudo (confirmado em biópsia).



Figura 3 – Pápulas eritematosas dispersas nos membros inferiores, bilateralmente, que não desaparecem com a pressão.



Figura 4 – Alterações compatíveis com lipodermatoesclerose.
Úlcera maleolar interna esquerda cicatrizada.

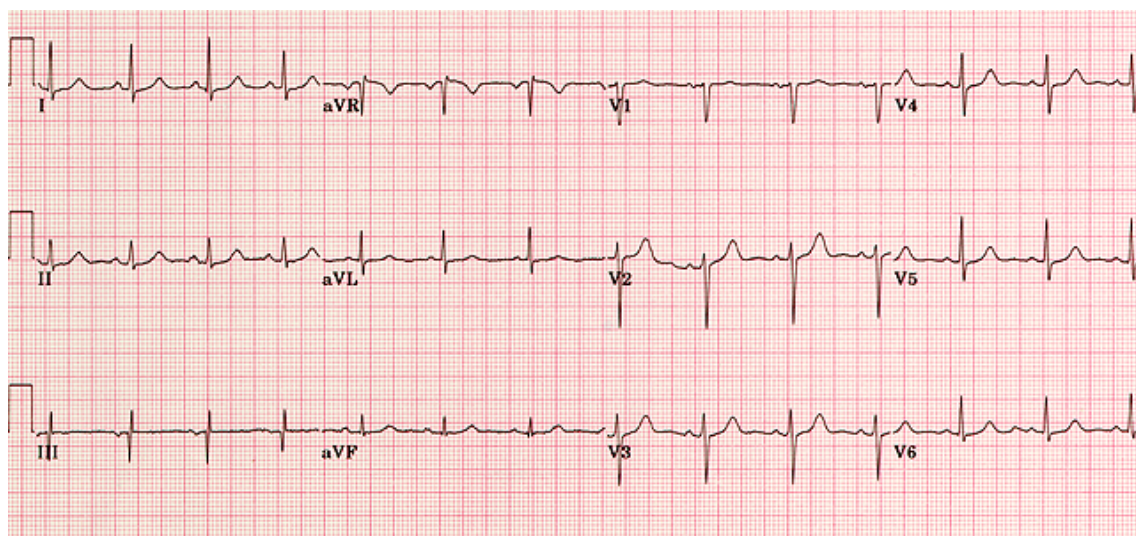


Figura 5 – Electrocardiograma normal.



Figura 6 – Telerradiografia do tórax pósterio-anterior normal.



Figura 7 – Tomografia computadorizada cervico-toraco-abdomino-pélvica. Observa-se pequena área hipodensa, centrada à amígdala palatina direita (9x5 mm) (seta amarela).

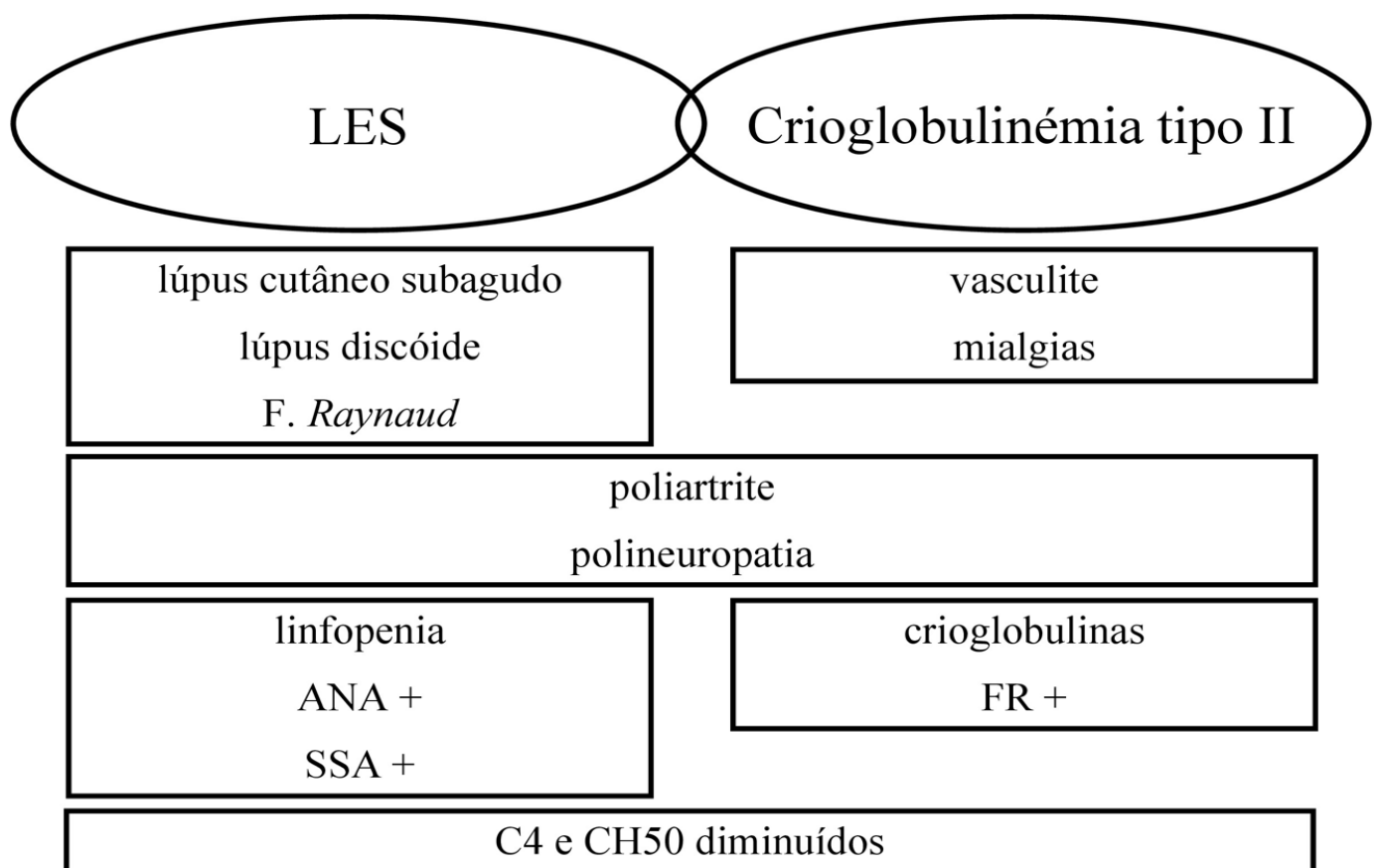


Figura 8 – Tabela evidenciando dados a favor do diagnóstico de crioglobulinemia associada a LES.

(i) **Questionnaire item:** at least two out of the following

- Do you remember one or more episodes of small red spots on your skin, particularly involving the lower limbs?
- Have you ever had red spots on your lower extremities which leave a brownish color after their disappearance?
- Has a doctor ever told you that you have viral hepatitis?

(ii) **Clinical item :** at least three out of the following four (present or past)*

- | | |
|---------------------------|---|
| • Constitutional symptoms | Fatigue Low grade fever (37–37.9°C, >10 days, no cause) Fever (>38°C, no cause) Fibromyalgia |
| • Articular involvement | Arthralgias Arthritis |
| • Vascular involvement | Purpura Skin ulcers Necrotising vasculitis Hyperviscosity syndrome Raynaud's phenomenon |
| • Neurologic involvement | Peripheral neuropathy Cranial nerve involvement Vasculitic CNS involvement |

iii. **Laboratory item :** at least two out of the following three (present)

- Reduced serum C4
 - Positive serum rheumatoid factor
 - Positive serum M component
-

Figura 9 – Critérios de classificação da vasculite crioglobulinémica.